

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-277223

(43)公開日 平成8年(1996)10月22日

(51)IntCl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/66	AGA		A 6 1 K 31/66	AGA
31/59	ADD		31/59	ADD

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平8-22543

(22)出願日 平成8年(1996)2月8日

(31)優先権主張番号 特願平7-20478

(32)優先日 平7(1995)2月8日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年2月9日～  
2月10日、開催の「関東地区カルシウム骨代謝研究会」  
において文書をもって発表

(71)出願人 000003311

中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

(72)発明者 遠藤 弘一

静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外

製薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外6名)

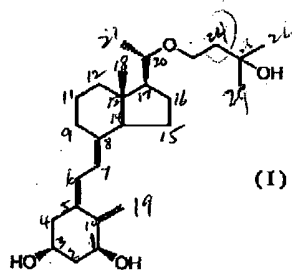
(54)【発明の名称】 高カルシウム血症治療のための薬剤

(57)【要約】

【課題】 高カルシウム血症を治療する有効な薬剤を提供すること。

【解決手段】 式 (I)

【化1】



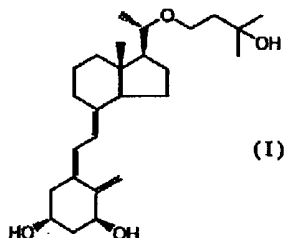
で表される化合物およびビスホスホネート類は互いに他  
方の化合物の血中カルシウム濃度低下作用を増強し、こ  
れらを組み合わせることにより高カルシウム血症を治療  
するための有効な薬剤となる。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I)

【化1】

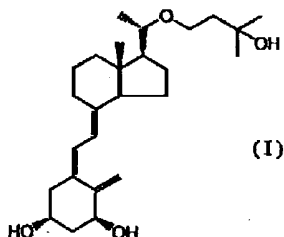


(I)

で表される化合物およびビスホスホネート類を有効成分として含有する高カルシウム血症治療剤。

【請求項2】 式 (I)

【化2】

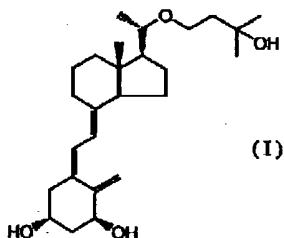


(I)

で表される化合物およびビスホスホネート類を有効成分として組み合わせて含有する高カルシウム血症治療のために使用する組み合わせ製剤。

【請求項3】 式 (I)

【化3】

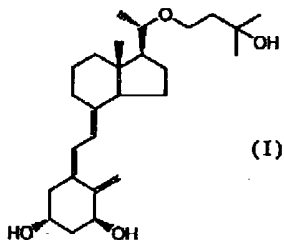


(I)

で表される化合物を有効成分として含有する、ビスホスホネート類の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤。

【請求項4】 ビスホスホネート類を有効成分として含有する、式 (I)

【化4】



(I)

で表される化合物の血中カルシウム濃度低下作用の増強

2

剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は高カルシウム血症を治療する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】高カルシウム血症の原因としては多彩であるが原発性副甲状腺機能亢進症と悪性腫瘍に由来するものがそのほとんどを占める。悪性腫瘍における高カルシウム血症は急速に進行し、致命的となる場合もあるため有効な対処をすることが必要となる。高カルシウム血症に対する治療法としては生理的食塩水の大量補液とフルセマイドなどに代表されるループ利尿剤による尿中カルシウム排泄促進およびビスホスホネート類などによる骨吸収の抑制が主なものである。とりわけ、ビスホスホネート類は強力な骨吸収抑制活性を有し、現在、高カルシウム血症の第一選択薬として臨床応用されつつある。

【0003】また、最近ビタミンD誘導体が高カルシウム血症に有効であることを示唆する報告もなされている (J. Biol. Chem. vol. 268, 16730 (1993))。しかしながらこれらの薬剤の効果は未だに十分なものとはいえず、より有効な治療法の開発が待ち望まれている。

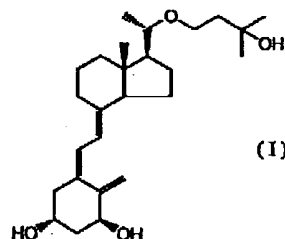
【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、高カルシウム血症、特に悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症を治療する薬剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は高カルシウム血症の治療剤について鋭意研究を重ねた結果ビスホスホネート類と式 (I)

【化5】



(I)

で表されるビタミンD誘導体 (以下、OCTと記す) を併用すると悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症に極めて有効であることを見だし本発明を完成した。

【0006】すなわち、OCTとビスホスホネート類はともに血中カルシウム濃度を低下させる作用を有するが、この2つの薬剤を併用することにより、互いの作用を増強し各々を単独で用いた場合からは予想外の非常にすぐれた血中カルシウム低下作用を示すことが明らかとなった。

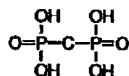
【0007】本発明はOCTとビスホスホネート類を含

Nishida

む高カルシウム血症治療剤に関する。また、本発明はOCTとビスホスホネート類とを組み合わせ含有する高カルシウム血症治療のために使用する組み合わせ製剤に関する。さらに、本発明はOCTを含有するビスホスホネート類の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤に関する。さらに、本発明はビスホスホネート類を含有するOCTの血中カルシウム濃度低下作用の増強剤に関する。

【0008】本発明におけるビスホスホネート類とはピロリン酸のリン原子(P)にはさまれている酸素原子(O)を炭素原子(C)に置換した一連の化合物を示す。すなわち、式(II)

【化6】



(II)

で表される部分構造を有する化合物を示す。式(II)において炭素原子に結合する置換基としては特に制限はないが、水素原子、カルボキシル基、ハロゲン原子(たとえば、クロロ)、低級アルキル基(たとえば、メチル基、エチル基)、アミノ低級アルキル基(たとえば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、5-アミノペンチル基)、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基(たとえば、3-ジメチルアミノプロピル基、N-メチル-N-n-ベンチルアミノエチル基)、ハロゲン置換フェニルチオ基、低級シクロアルキルアミノ基(たとえば、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基)、ピリジル低級アルキル基(たとえば、3-ピリジルメチル基)、ピロリル低級アルキル基(たとえば、2-(1-ピロリル)エチル基)、式(II)の炭素原子とともに形成される窒素原子含有複素環(たとえば、アゼピン

環)などから選択される。

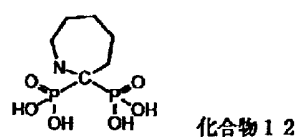
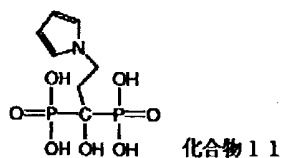
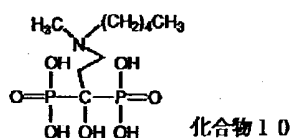
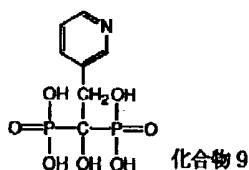
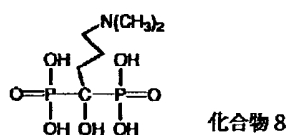
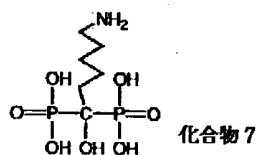
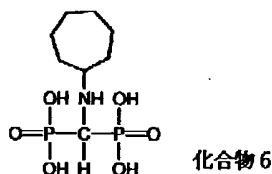
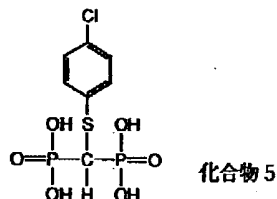
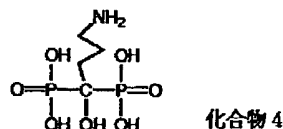
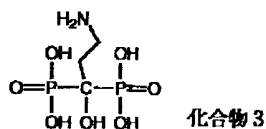
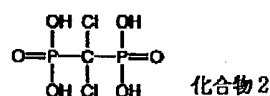
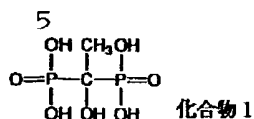
【0009】式(II)で表されるビスホスホネート類は、塩を形成していてもよい。形成される塩は薬学上許容されるものであればかまわないが、好ましい例としては、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などがあげられ、最も好ましい例としてはナトリウム塩があげられる。本発明において、ビスホスホネート類とはその塩をも包含する。また、本発明の高カルシウム血症治療剤、高カルシウム血症治療のために使用する組み合わせ製剤、ビスホスホネート類の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤および式(I)で表される化合物の血中カルシウム濃度低下作用の増強剤において用いられるビスホスホネート類は1種でも2種以上であってもよい。

【0010】本発明において用いられるビスホスホネートとしては、たとえば下記式に示すように、エチドロネート(HEBP、EHDP、化合物1)、クロドロネート(C12MBP、C12MDP、化合物2)、パミドロネート(AHPPrBP、APD、化合物3)、アレンドロネート(AHBuBP、ABP、化合物4)、チルドロネート(化合物5)、YM-175(化合物6)、AHHexBP(化合物7)、Me2AHPPrBP(化合物8)、リセドロネート(NE-58095、化合物9)、BM210955(化合物10)、EB-1053(化合物11)、アザシクロヘプチリデン-2、2-ビスホスホン酸(化合物12)などがあげられ、好ましくはエチドロネート、クロドロネート、パミドロネート、YM-175である。

【0011】

【化7】

*Signature*



## 【0012】

【発明の実施の形態】本発明の薬剤はビタミンD類およびビスホスホネート類の通常の製剤方法により製造される。経口剤の他に、非経口剤としては、例えば水系の溶剤を主成分とした注射剤などの液剤、点鼻剤などの非侵襲的製剤、クリーム剤、軟膏剤等の外用剤も可能であるが経口剤および注射剤が好ましい。

【0013】本発明の薬剤の投与方法としては、経口剤あるいは注射剤を全身投与することが好ましいが、場合によって外用剤などによる局所投与も可能である。

【0014】本発明のOCTおよびビスホスホネート類の投与量は、年齢、性別、症状等により異なるが、通常一人あたり、OCTの投与量の下限としては0.01μgがあげられ、好ましくは0.1μg以上であり、さらに好ましくは1μg以上であり、上限としては1000μgがあげられ、好ましくは100μg以下であり、さらに好ましくは20μg以下である。また、ビスホスホ

\*ネート類はさらに用いる化合物によっても異なるが、投与量の下限としては0.001mg/kgがあげられ、好ましくは0.01mg/kg以上であり、さらに好ましくは0.1mg/kg以上であり、上限としては1000mg/kgがあげられ、好ましくは100mg/kg以下であり、さらに好ましくは50mg/kg以下である。

40

【0015】OCTとビスホスホネート類は同一の製剤中に含まれていても、別々の製剤中に含まれていてもよく、また、同時に投与しても時間的にずらして投与してもよい。また、本発明の組み合わせ製剤には、OCTを含有する製剤とビスホスホネート類を含有する製剤とを単一包装で含む複合剤のキットも含まれる。

## 【0016】

【実施例】以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明する。本実施例ではビスホスホネート類としては、パミドロネートを用いた。

7

【0017】実施例1 高カルシウム血症モデルマウスに対する効果

ヒト肺癌細胞株FA-6を移植し、癌に伴う高カルシウム血症を呈するヌードマウスに薬剤を経静脈的に投与した。

【0018】移植後、27日目に群分けを行い(一群6匹)、第1群には、溶媒を同日と翌日に、第2群には、同日にOCTを、また翌日に溶媒を、第3群には同日に溶媒を翌日にパミドロネートを、また、第4群には同日にOCTを翌日にパミドロネートを1回静脈的に投与した。

【0019】実験動物の血中カルシウム濃度は、投与前日で、第1群では $1.87 \pm 0.36 \text{ mmol/l}$ であったものが、投与開始3日目には $2.12 \pm 0.44 \text{ mmol/l}$ であった。これに対して、第2群および第3群では、それぞれ、 $1.67 \pm 0.19$ 、 $1.62 \pm 0.18 \text{ mmol/l}$ であった。また、第4群では、 $1.42 \pm 0.09 \text{ mmol/l}$ であった。結果を図1に示す。この結果より、OCTとビスホスホネート類を併用するとそれぞれを単独で用いた場合に比べ、高カル

8

シウム血症を著明に改善することが明かとなった。

【0020】また、このとき、投与前日で、第1群の体重は $22.02 \pm 1.64 \text{ g}$ であったものが、投与開始後3日目には $20.63 \pm 1.95 \text{ g}$ へと減少したのに対し、第2群、第3群、第4群ではそれぞれ $21.41 \pm 1.43 \text{ g}$ 、 $22.27 \pm 1.03 \text{ g}$ 、 $21.95 \pm 0.73 \text{ g}$ であった。結果を図2に示す。この結果より本発明のOCTとビスホスホネート類との併用は高カルシウム血症に伴う体重減少を改善することが明かとなった。

【0021】

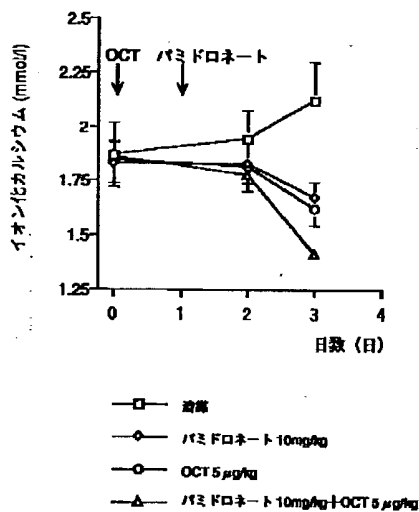
【発明の効果】本発明によれば、OCTとビスホスホネート類とを併用することにより、非常に強い血中カルシウム濃度低下作用が示され、高カルシウム血症に対する有効な治療剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】高カルシウム血症モデルマウスのイオン化カルシウムに対する各薬剤の効果を示す図である。

【図2】高カルシウム血症モデルマウスの体重に及ぼす各薬剤の効果を示す図である。

【図1】



【図2】

